

## PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

31 August 2000 (31.08.00)

International application No.:

PCT/JP00/00862

Applicant's or agent's file reference:

YCT-465

International filing date:

16 February 2000 (16.02.00)

Priority date:

23 February 1999 (23.02.99)

Applicant:

KATSUKI, Hisakazu

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

16 February 2000 (16.02.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



<b>(51) 国際特許分類7</b> <b>A61K 31/343, 9/48, 47/44, A61P 9/10 //</b> <b>C07D 307/79</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/50029</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年8月31日(31.08.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP00/00862  <b>(22) 国際出願日</b> 2000年2月16日(16.02.00)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平11/45208                      1999年2月23日(23.02.99)                      JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてののみ) 香月久和(KATSUKI, Hisakazu)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: SEAM SOFT CAPSULE PREPARATIONS CONTAINING DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVE</b>  <b>(54) 発明の名称</b> ジヒドロベンゾフラン誘導体を含有するシームソフトカプセル製剤  <b>(57) Abstract</b> Seam soft capsule preparations filling with a solution containing BO-653 (4,6-di-tert-butyl-2,2-di-n-pentyl-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran) dissolved in fat. These BO-653 preparations are excellent in stability and absorbability in vivo.		

(57)要約

B O - 6 5 3 ( 4 , 6 - ジターシャリーブチル - 2 , 2 - ジー n - ペンチル - 5 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ) を油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤が提供される。この B O - 6 5 3 製剤は、安定性および体内吸収性に優れている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## ジヒドロベンゾフラン誘導体を含有するシームソフトカプセル製剤

## 5 技術分野

本発明は安定性および体内吸収性に優れた 5-アセトキシまたはヒドロキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体の製剤、特に BO-653 製剤に関する。

## 10 背景技術

BO-653 (4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン) を包含する一群の 5-アセトキシまたはヒドロキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体は、概して粘性の高い油状の抗酸化剤であって、動脈硬化症などの治療への有用性が期待される (WO 94/08930 号公報)。一般に、かかる物質を原薬として製剤化する場合、高い安定性や体内吸収性等をもたせることが要求される。

例えば、天然の抗酸化剤として知られるビタミン E 等の化合物の酸化を防止する手段として、他の抗酸化剤を添加した配合液、或いは二重結合を有する不飽和高級脂肪酸等の油脂に溶解させた配合液をソフトカプセルに充填する方法が報告されている (それぞれ特開平 7-258082 号公報および特開平 8-175967 号公報)。

一方、高脂溶性かつ難水溶性の薬物の体内吸収性を改善する手段として、薬物に非イオン性界面活性剤等の溶解補助剤を添加して水中への溶解性を高める方法 (特開平 7-242535 号公報) や、中鎖脂肪酸トリグリセリドあるいは高級不飽和脂肪酸等の油脂に薬物を溶解させる方法 (それぞれ特開平 8-92088 号公報および特開平 7-258082 号公報) 等が報告されている。

しかしながら、構造的特徴の異なる薬物は、化学的、物理的および／または生物学的特性においても異なるのが通例であるから、従来の抗酸化剤の安定性およ

び体内吸収性等の改善に有用な手段が、上記のジヒドロベンゾフラン誘導体、とりわけ B O - 6 5 3 にそのまま適用できるものではない。

従って、これら誘導体に、優れた安定性および体内吸収性を特異的に付与し得る製剤の提供が望まれている。

5

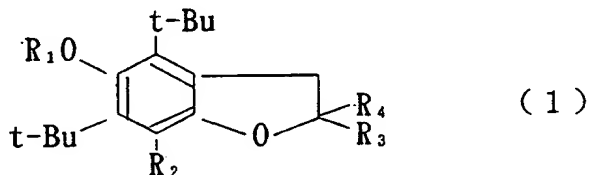
## 発明の開示

本発明の目的は、安定性および体内吸収性に優れた 5 - アセトキシまたはヒドロキシ - 4, 6 - ジターシャリーブチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン誘導体、とりわけ B O - 6 5 3 製剤、およびプロブコールの製剤を提供することである。

10

本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、このジヒドロベンゾフラン誘導体またはプロブコールを油脂に溶解した配合液をシームソフトカプセル化することにより、他の抗酸化剤を添加することなく、その安定性を維持できることのみならず、体内吸収性にも優れた効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式 (1) :



15

(式中、 $R_1$ は、水素原子またはアシル基を示し； $R_2$ は、水素原子または低級アルキル基を示し；そして、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示す。) で示されるジヒドロベンゾフラン誘導体またはプロブコールを油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤を提供する。

20

また、本発明は、B O - 6 5 3 を含有するシームソフトカプセル製剤を提供する。より具体的には、本発明は、B O - 6 5 3 を油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤を提供する。

## 図面の簡単な説明

25

図 1 は、B O - 6 5 3 の分解に及ぼす酸素の影響および各種油脂中における安

定性を比較した結果を示す。

図2は、各種投与溶媒使用時の血漿中BO-653濃度推移を比較した結果を示す。

## 5 発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられる主薬は、上記一般式(1)で示されるジヒドロベンゾフラン構造を有する公知の化合物(これらは、WO94/08930号公報に記載の化合物である。)およびプロブコール等の5-アセトキシまたはヒドロキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体、好ましくはBO-653である。本発明において、BO-653とは、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランをいう。

一般式(1)の化合物の定義において、R<sub>1</sub>により示されるアシル基としては、アセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

R<sub>2</sub>により示される低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

また、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>により示されるアルキル基とは、炭素数1~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>により示されるアルケニル基とは炭素数2~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基をいい、例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ゲラニル基、ファルネシル基などが挙げられる。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>により示されるアルキニル基とは、炭素数2~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基をいい、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>により示されるアリール基とは、芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などである。また、アリール基の環状の炭素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの1種以上の基によって置換されているもよい。

これらR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>により示されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアリール基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アリールオキシ基などが挙げられる。

10 本発明に用いる油脂としては、植物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下、MCTという。）、トリカプリリン、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レシチン等が挙げられるが、植物油が好ましい。

ここで、植物油としては、大豆油、紅花油、サンフラワー油、コーン油、綿実油、ゴマ油、菜種油、落花生油、オリーブ油等のような、不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする植物油が好ましく、特に大豆油が好ましい。ここでいう不飽和脂肪酸とは、脂肪酸分子中に二重結合を1つ以上有する脂肪酸をいい、例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。また、主構成脂肪酸とは、全構成脂肪酸の50%以上を占める脂肪酸であることを意味する。

20 油脂の配合量は、製剤化が可能な限り特に制限はないが、10～98重量%の量で配合液中に含まれる。

本発明におけるソフトカプセルとは、ゼラチンを主成分とする皮膜に、薬物を油脂に溶解した配合液を封入したものをいう。また、シームソフトカプセルとは、その製造方法がロータリー法により製造されるソフトカプセルのことをいう。ロータリー法は、ゼラチンシート（ゼラチン、可塑剤、精製水等からなる配合液をシート状にゲル化させたもの）の打ち抜きによりソフトカプセルを製する方法であり、打ち抜き法（stamp ing method）ともいう。

25 本ソフトカプセルはゼラチンシートの接着の際に生じる継ぎ目（seam）を有している。

本発明におけるシームソフトカプセルの皮膜成分は、各種ゼラチンと可塑剤等



からなり、これらを配合したものである。各種ゼラチンには、例えば、牛、豚などの動物由来のゼラチン等を用いることができる。ここでいう各種ゼラチンとは、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が含まれ、各種ゼラチン単独あるいは混合物として用いることができる。

- 5     アルカリ処理ゼラチンはゼラチンの原料であるコラーゲン、オsein等を石灰液等のアルカリ性物質にて加水分解し抽出したゼラチンであり、酸処理ゼラチンはコラーゲンを希塩酸、希硫酸等の酸性物質にて加水分解したゼラチンである。化学修飾ゼラチンとしてはゼラチンのアミノ基とコハク酸、フタル酸、酢酸等の物質を反応させて製造したものが一般的であるが、これに限定されない。また、
- 10    化学修飾ゼラチンに用いるゼラチンはアルカリ処理ゼラチンでも酸処理ゼラチンであってもよい。

可塑剤としては濃グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ポリエチレングリコール類（分子量400～6000）等が挙げられる。

- 15    本発明におけるシームソフトカプセルは、皮膜成分としてゼラチンおよび濃グリセリンを含有することが好ましい。

可塑剤として濃グリセリンを用いる場合のゼラチンとの配合の割合は、ゼラチン100重量部に対し濃グリセリン15～50重量部であることが好ましく、とりわけ、濃グリセリンが20～45重量部であることが好ましい。

- 20    また、本発明におけるシームソフトカプセルの皮膜成分として、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール等の可塑剤を含有していてもよい。本発明において、これらは、皮膜の劣化（軟化、べたつき、崩壊遅延等）を抑制するために添加されるが、なかでもソルビトールが好ましい。その配合の割合は、ソルビトールをゼラチン1
- 25    00重量部に対し5～15重量部であることが好ましく、とりわけ7～10重量部であることが好ましい。

シームソフトカプセル皮膜は、皮膜成形時の膜厚が $2.8 \sim 4.0 \times 10^{-3}$ インチ（ $7.1 \sim 10.0 \times 10^{-2}$ mm）であることが好ましく、 $3.0 \sim 3.5 \times 10^{-3}$ インチ（ $7.6 \sim 8.9 \times 10^{-2}$ mm）であることが特に好ましい。皮膜成形時の膜厚と

は、シームソフトカプセル製造時のゼラチンシートの膜厚のことをいう。以下「膜厚」とは皮膜成形時の膜厚のことをいう。

5 本発明の製剤としては、B O - 6 5 3 を不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする油脂（例えば、かかる成分を主構成脂肪酸とする植物油等が挙げられ、大豆油が好ましい。）に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤であって、かつ、該ソフトカプセルが皮膜成分としてゼラチン、濃グリセリンおよびソルビトールを含有する製剤が好ましい。

10 本発明の製剤に用いる主薬は、公知の方法により製造することができる。すなわち、B O - 6 5 3 を包含する一般式（１）で示される化合物は、例えば、W O 9 4 / 0 8 9 3 0 号公報に記載の方法により製造することができる。また、プロブコールも公知の方法により製造することができる。

主薬と配合する油脂、シームソフトカプセルの皮膜成分であるゼラチンおよび前述の可塑剤は、いずれも商業的に入手することができる。

15 本発明の製剤は公知の方法により製造ことができる。すなわち、本製剤は充填液の調製工程、カプセル皮膜の調製工程、シームソフトカプセルの形成工程、乾燥工程を経て製造される。

充填液の調製工程は、薬物と油脂を配合する工程である。カプセル皮膜の調製工程はゼラチンおよび可塑剤等を配合する工程である。

20 シームソフトカプセルの形成工程はロータリー法により行う。ロータリー法では、（１）２本の向かい合って回転する形成ローラー間を連続したゼラチンシートが通過し、ローラーによってゼラチンシートからカプセル成形体が押し抜かれ；（２）同時に充填物は両方の押抜片の間に注入され、かつ押抜片の端部は熱作用により相互に溶接され、シームソフトカプセルが形成される。

25 乾燥工程はカプセルを相対空気湿度約５～１０％の調節された空気中で約２５℃で乾燥する工程である。

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。また、本発明の有用性を示す試験結果も示す。

## 実 施 例

実施例 1 : B O - 6 5 3 の シームソフトカプセル製剤の製造例 1

上述の製法により、以下のシームソフトカプセル製剤①～④を製造した。

## 製剤①

- 5 カプセル充填液 : B O - 6 5 3 を大豆油に 1 0 重量%の量となるように配合した溶液。

カプセル皮膜 : アルカリ処理ゼラチン 1 0 0 重量部に濃グリセリン 3 0 重量部を配合したもの。

## 製剤②

- 10 カプセル充填液 : B O - 6 5 3 を M C T に 1 0 重量%の量となるように配合した溶液。

カプセル皮膜 : アルカリ処理ゼラチン 1 0 0 重量部に濃グリセリン 3 0 重量部を配合したもの。

## 製剤③

- 15 カプセル充填液 : B O - 6 5 3 を大豆油に 5 0 重量%の量となるように配合した溶液。

カプセル皮膜 : 表 1 に皮膜を示す。

表1 皮膜

カプセル N o.	膜 厚		濃グリセリン含量 (ゼラチン100に対する割合)
	$\times 10^{-3}$ インチ	$\times 10^{-2}$ mm	
1	2 6	6 6	3 0 . 0
2	3 0	7 6	3 0 . 0
3	3 4	8 6	3 0 . 0
4	2 6	6 6	4 4 . 2
5	3 0	7 6	4 4 . 2
6	3 4	8 6	4 4 . 2
7	2 6	6 6	5 6 . 4
8	3 0	7 6	5 6 . 4
9	3 4	8 6	5 6 . 4

剤形：5 オバール型

ゼラチン：アルカリ処理ゼラチン

充填液量：2 5 0 m g / capsule

## 製剤④

カプセル充填液：B O - 6 5 3 を大豆油に4、4 0、8 0 重量%の量になるよう  
に配合した溶液。

カプセル皮膜：表2に皮膜を示す。

表2

濃グリセリン含量	20 (ゼラチン100に対する割合)
ソルビトール含量	7 (ゼラチン100に対する割合)
膜厚	$30 \times 10^{-3}$ インチ ( $76 \times 10^{-2}$ mm)

ゼラチン：アルカリ処理ゼラチン

### 試験例 1 : 各種の油脂中での B O - 6 5 3 の安定性

B O - 6 5 3 の分解に及ぼす酸素の影響および各種油脂中における安定性の試験を行った。B O - 6 5 3 を各種油脂（大豆油、オリーブ油、M C T、トリカブリン、リノール酸）に 5 0 重量%の量になるように溶解させた 7 0 m g の溶液を 5 c c ガラス瓶に入れたサンプルと 3 5 m g の B O - 6 5 3 を 5 c c ガラス瓶に入れたサンプルとを調製した。各サンプル瓶のヘッドスペースをアルゴン置換後密栓した場合とアルゴン置換しないで密栓した場合の両方で 8 0 °C で 1 7 時間の加速試験を行った。B O - 6 5 3 の含量を H P L C 法（分析条件は表 3 に示す。）により測定し、B O - 6 5 3 の残存率を求めた。

表 3 H P L C 分析結果

カラム	DEVELOSil ODS-HG-5, 250mm×4.6mm I.D. (野村化学)
移動相	アセトニトリル・2-プロパノール・水 (800 : 120 : 80)
流速	1 mL / min
カラム温度	室温
検出波長	300 nm

試験結果を図 1 に示す。

アルゴン置換時（酸素非存在下）では B O - 6 5 3 単独を含めいずれの基剤中においても残存率の低下が殆ど認められず、B O - 6 5 3 をいずれの油脂に溶解しても安定であることが明らかとなった。非アルゴン置換時（酸素存在下）では B O - 6 5 3 の安定性が油脂間で異なり、大豆油を使用した場合に高い安定性を示した。

### 試験例 2 : 投与溶媒の B O - 6 5 3 の体内吸収性に及ぼす影響

投与溶媒の B O - 6 5 3 の体内吸収性に及ぼす影響を明らかにするため、表 4 に示す異なる溶媒でサンプルを調製し、下記の試験を行った。

表4 サンプル

サンプル1	BO-653を大豆油に 25mg/mL となるように溶解した溶液
サンプル2	BO-653をMCTに 25mg/mL となるように溶解した溶液
サンプル3	BO-653を3%アラビアゴム水溶液に 25mg/mL となるように懸濁した溶液

8週齢（270～300g）のSD系雄性ラットを個体数4毎にグループ分けし、それらラットにBO-653の投与量が50mg/kgとなるように各サンプルを胃ゾンデを用い絶食下で経口投与した。一定時間経過後に尾静脈より採血し、血漿を分離後、血漿中BO-653濃度をHPLC法（分析条件は表5に示す。）により測定した。

表5 HPLC分析結果

カラム	TSK-gel ODS-80Ts, 2.0mm×150mm (東ソー)
移動相	メタノール・水（95：5）
流速	200 $\mu$ L/min
カラム温度	室温
検出波長	300 nm

試験結果を表6および図2に示す。

表 6 薬物動態パラメータ (mean±SD, n=4)

サンプル	$C_{max}$ $\mu g/mL$	$AUC_{0-48h}$ $\mu g \cdot h/mL$
サンプル 1	6.1 ± 3.5	44.6 ± 15.7
サンプル 2	2.1 ± 0.5	10.6 ± 4.3
サンプル 3	2.2 ± 0.3	23.2 ± 7.3

表 6 に示す  $C_{max}$  は最高血中濃度を表し、 $AUC_{0-48h}$  は投与後 0 ～ 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積を表す。図 2 中、「大豆油」はサンプル 1 を、「MCT」はサンプル 2 を、「3%アラビアゴム」はサンプル 3 を、それぞれ表わす。サンプル 1 である大豆油を用いた場合に最も高い血中濃度推移を示し、 $AUC$  はサンプル 2 に比べ約 4 倍、サンプル 3 に比べ約 2 倍の高値を示した。

### 試験例 3 : BO-653 のシームソフトカプセル製剤の安定性 1

実施例 1 により得られた BO-653 ソフトカプセル製剤①および②の安定性の試験を以下の条件により行った。

#### 10 条件 1

製剤①を酸素 100% 雰囲気下で 40℃ で 1 ヶ月放置した。BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

#### 条件 2

15 製剤①を酸素 100% 雰囲気下で 50℃ で 2 週間放置した。BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

#### 条件 3

製剤②を酸素 100% 雰囲気下で 50℃ で 3 週間放置した。BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

20 また、対照として、BO-653 を大豆油に 10 重量% の割合で溶解させた溶液をソフトカプセルに充填しない状態で、酸素 100% 雰囲気下で 40℃ で 1 ヶ月放置した。BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。試験結

果を表 7 に示す。

表 7 各種加速試験後の  
B O - 6 5 3 残存率 (%)

条 件 1	1 0 0 . 7
対 照	< 0 . 2
条 件 2	9 9 . 6
条 件 3	9 2 . 8

- 条件 1 と対照の比較から、B O - 6 5 3 はソフトカプセルに充填することで極めて高い安定性を示すことが明らかである。また、条件 2 と条件 3 の比較から、ソフトカプセル中における B O - 6 5 3 の安定性は配合する油脂の影響を受け、
- 5 大豆油に溶解した場合に特に好ましい安定性を示す。

#### 試験例 4 : B O - 6 5 3 のシームソフトカプセル製剤の安定性 2

- 実施例 1 で得られた製剤③を 5 0 °C で酸素 1 0 0 % 雰囲気下で 1 ヶ月保存した。B O - 6 5 3 の残存率を H P L C 法 (表 3) により求め評価した。表 8 に試験結果を示す。
- 10

表 8 5 0 °C (酸素 1 0 0 % 雰囲気下) 1 ヶ月放置後の  
B O - 6 5 3 残存率 (%)

グリセリン 含量	膜 厚		
	26×10 <sup>-3</sup> インチ (66×10 <sup>-2</sup> mm)	30×10 <sup>-3</sup> インチ (76×10 <sup>-2</sup> mm)	34×10 <sup>-3</sup> インチ (86×10 <sup>-2</sup> mm)
3 0 . 0	9 9 . 4	9 9 . 9	9 9 . 7
4 4 . 2	9 8 . 8	1 0 0 . 0	1 0 0 . 8
5 6 . 4	— * <sup>1</sup>	9 7 . 0	9 8 . 8

\*<sup>1</sup> 皮膜溶解のため評価不能



膜厚が  $30 \sim 34 \times 10^{-3}$  インチ ( $76 \sim 86 \times 10^{-2}$  mm) であり、かつ濃グリセリン含量がゼラチン 100 に対し 30.0  $\sim$  44.2 の割合で配合された皮膜を有するソフトカプセルで、BO-653 は特に好ましい安定性を示す。30  $\sim$   $34 \times 10^{-3}$  インチ ( $76 \sim 86 \times 10^{-2}$  mm) の膜厚が、防酸素性に優れかつ良好な崩壊性を示すので特に好ましい。また、防酸素性向上のためには、濃グリセリンの配合量をゼラチン 100 に対し 30 にするのが好ましい。このシームソフトカプセル製剤③は、安定性に優れ、かつ良好な崩壊性を示す製剤と考えられる。

#### 10 試験例 5 : BO-653 のシームソフトカプセル製剤の安定性 3

実施例 1 により得られた製剤④を表 9 に示す種々の条件で保存した。BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求め評価した。試験結果を表 9 に示す。

表 9 各種加速試験後の BO-653 残存率 (%)

加速条件	充填液中 BO-653 含量		
	4 重量%	40 重量%	80 重量%
40 °C, RH 75 %-1 M	99.0	100.1	99.8
50 °C, 酸素 100 % 雰囲気下-1 M	100.0	100.7	101.0
白色光 120 万 lux・hrs 照射	100.0	100.0	99.5
白色光 120 万 lux・hrs 照射後、紫外光 400 W・hrs/m <sup>2</sup>	98.0	99.7	99.8

いずれの保存条件および BO-653 含量においてもこれら製剤は優れた安定性を示す。また、皮膜の軟化やべたつきも認められなかった。これらの結果から、皮膜成分としてソルビトールが添加され、かつ上記製剤③よりもグリセリン含量の低い製剤④は、安定性に優れているのみならず、皮膜の軟化・べたつき・崩壊

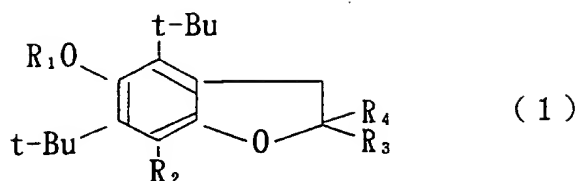
遅延を抑制するという点で、より好ましいシームソフトカプセル製剤であるとい  
うことができる。

#### 産業上の利用の可能性

- 5 本発明により、安定性に優れ、かつ消化管からの吸収性にも優れた B O - 6 5  
3 製剤が提供される。

## 請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) :



(式中、 $R_1$ は、水素原子またはアシル基を示し； $R_2$ は、水素原子または低級アルキル基を示し；そして、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示す。)

で示される化合物またはプロブコールを油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤。

2. 一般式 (1) で示される化合物が 4, 6 - ジターシャリーブチル - 2, 2 - ジエー n - ペンチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフランである、

10 請求項 1 記載の製剤。

3. 油脂が植物油である、請求項 1 または 2 記載の製剤。

4. 油脂が不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする植物油である、請求項 3 記載の製剤。

5. 植物油が大豆油である、請求項 4 記載の製剤。

15 6. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてゼラチンおよび濃グリセリンを含有するソフトカプセルである、請求項 1 または 2 記載の製剤。

7. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてソルビトールを含有するソフトカプセルである、請求項 1 または 2 記載の製剤。

20 8. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてさらにソルビトールを含有するソフトカプセルである、請求項 6 記載の製剤。

9. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分として濃グリセリンをゼラチン 100 重量部に対し 15 ~ 50 重量部の割合で含有するソフトカプセルである、請求項 8 記載の製剤。

10. 濃グリセリンをゼラチン100重量部に対し20～45重量部の割合で含有するソフトカプセルである、請求項9記載の製剤。
11. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてソルビトールをゼラチン100重量部に対し5～15重量部の割合で配合したソフトカプセルである、請求項8記載の製剤。
12. ソルビトールをゼラチン100重量部に対し7～10重量部の割合で配合したソフトカプセルである、請求項11記載の製剤。
13. ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成形時の膜厚が $2.8 \sim 4.0 \times 10^{-3}$ インチ ( $7.1 \sim 10.0 \times 10^{-2}$  mm) のソフトカプセルである、請求項1または2記載の製剤。
14. 皮膜成形時の膜厚が $3.0 \sim 3.5 \times 10^{-3}$ インチ ( $7.6 \sim 8.9 \times 10^{-2}$  mm) である、請求項13記載の製剤。
15. 4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランを含有するシームソフトカプセル製剤。
16. 動脈硬化症を治療する方法であって、動脈硬化症を患っている患者に請求項1または2記載のシームソフトカプセル製剤を投与することを含んでなる方法。
17. 動脈硬化症を治療する方法であって、動脈硬化症を患っている患者に請求項15記載のシームソフトカプセル製剤を投与することを含んでなる方法。

図 1

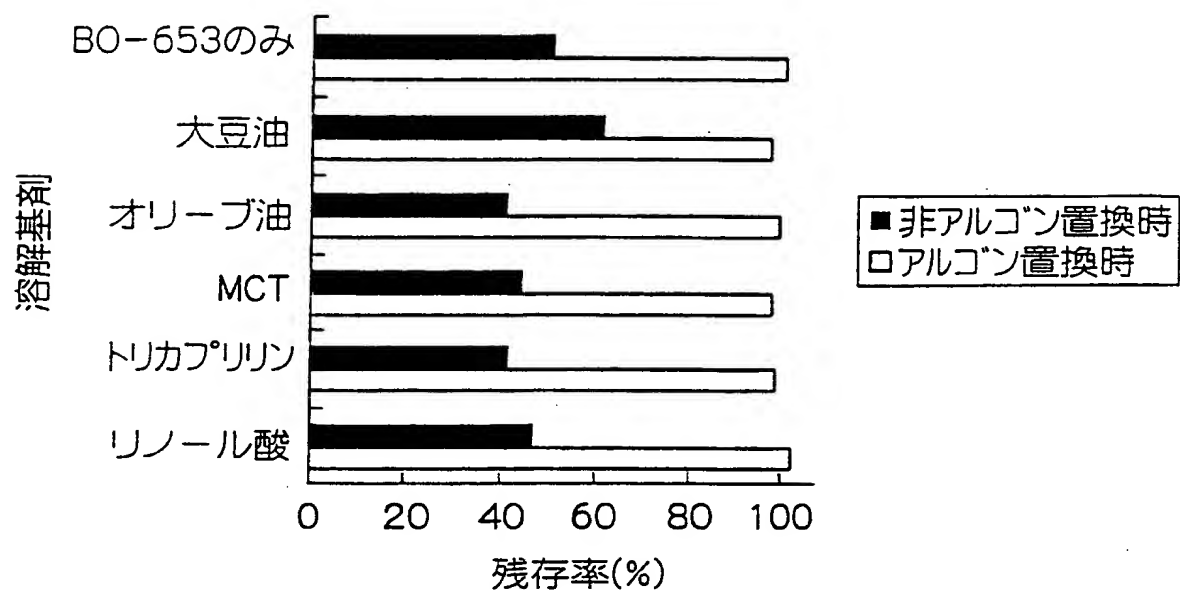
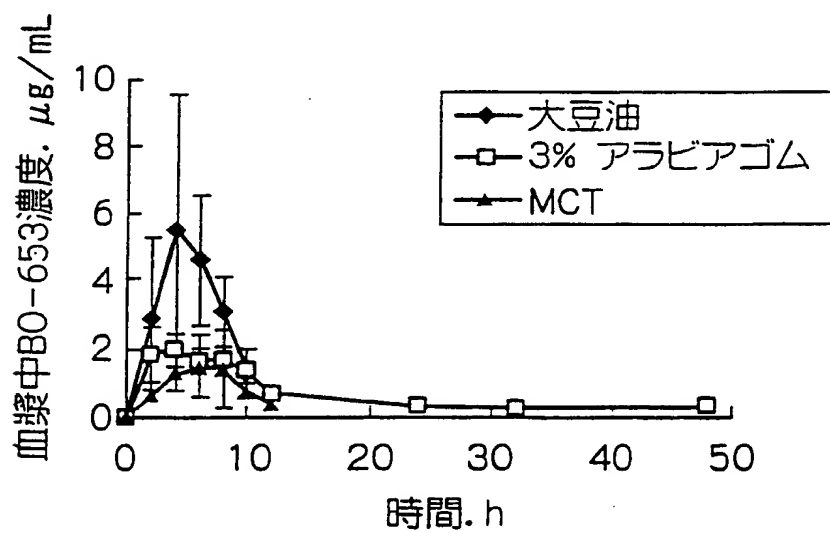


図 2

(平均値 ± 標準偏差, n=4)



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00862

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (SYN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-72458, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-5
Y	17 March, 1998 (17.03.98), Claims; example 36; Par. Nos. [0051], [0052], Par. Nos. [0173] to [0180] & WO, 97/49388, A1 & EP, 950405, A1	6-15
Y	JP, 7-258082, A (SSP CO., LTD.), 09 October, 1995 (09.10.95), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 8-99870, A (EISAI CO. LTD.), 16 April, 1996 (16.04.96), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 59-172417, A (NISSHIN KAGAKU K.K.), 29 September, 1984 (29.09.84), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 11-21238, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 January, 1999 (26.01.99), Claim 7	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2000 (19.04.00)Date of mailing of the international search report  
23.05.00Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00862

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16,17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claim 16, 17 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (SYN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 10-72458, A (中外製薬株式会社) 17. 03. 1998 (17. 03. 98) 【特許請求の範囲】、 【実施例36】、【0051】、【0052】、【0173】～ 【0180】 &WO, 97/49388, A1&EP, 950405, A1	1-5 6-15
Y	JP, 7-258082, A (エスエス製薬株式会社) 09. 10月. 1995 (09. 10. 95) 文献全体 ファミリーなし	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝原 下 浩

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-99870, A (エーザイ学株式会社) 16. 4月. 1996 (16. 04. 96) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	JP, 59-172417, A (日清化学株式会社) 29. 9月. 1984 (29. 09. 84) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	JP, 11-21238, A (中外製薬株式会社) 26. 1月. 1999 (26. 01. 99) 【請求項7】 &WO, 9850025, A&EO, 982029, A1	1-15

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲16、17は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査期間が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

## 国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 04 DEC 2000

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-465	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00862	国際出願日 (日.月.年) 16.02.00	優先日 (日.月.年) 23.02.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10// C07D307/79		
出願人(氏名又は名称)  中外製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 16.02.00	国際予備審査報告を作成した日 14.11.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  滝下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |         |        |                      |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 16, 17

請求の範囲16, 17は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

6-15

有

請求の範囲

1-5

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-15

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-15

有

請求の範囲

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1(JP, 10-72458, A(中外製薬株式会社)17.03.1998(17.03.98)&WO, 97/49388, A1&EP, 950405, A1)の【特許請求の範囲】、【実施例36】、【0051】、【0052】、【0173】～【0180】には、一般式(1)で示される化合物に相当する化合物またはプロブコールを油脂に溶解した配合液、及び、剤型としてカプセル剤とすることが記載されているが、請求の範囲1-5は上記配合液が充填されたシームソフトカプセルに関するものであり、その点について記載はない。しかし、シームソフトカプセルはカプセルとしての通常の形態であるから、上記記載に包含されるものであり、請求の範囲1-5は文献1に記載されたものとなり、新規性を有しない。

請求の範囲6-15は、シームソフトカプセルの皮膜成分がゼラチン、濃グリセリン、ソルビトール等からなるものに関するものであり、文献1に記載はない。しかし、文献1の上記箇所には一般式(1)で示される化合物に相当する化合物またはプロブコールがトコフェロールと同一の油脂に溶解した同一の経口投与用剤型としたものが記載されているし、文献2(JP, 7-258082, A(エスエス製薬株式会社)09.10月.1995(09.10.95)ファミリーなし)の文献全体、文献3(JP, 8-99870, A(エーザイ学株式会社)16.4月.1996(16.04.96)ファミリーなし)の文献全体、文献4(JP, 59-172417, A(日清化学株式会社)29.9月.1984(29.09.84)ファミリーなし)の文献全体には、油脂に溶解したトコフェロールを投与するための、皮膜成分がゼラチン、濃グリセリン、ソルビトール等からなるソフトシームカプセルが記載されていることから、文献1記載の一般式(1)で示される化合物に相当する化合物またはプロブコールを油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセルにおいて、文献2-5の記載に基づいて、シームソフトカプセルとして、油脂に溶解したトコフェロールを投与するための、皮膜成分がゼラチン、濃グリセリン、ソルビトール等からなるソフトシームカプセルを採用することは、当業者が容易に想到し得ることである。よって、請求の範囲6-15は進歩性を有しない。

**13 PAGE BLANK (USPTO)**

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-465	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/00862	国際出願日 (日.月.年) 16.02.00	優先日 (日.月.年) 23.02.99
出願人 (氏名又は名称)  中外製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

#### 1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
 第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (SYN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 10-72458, A (中外製薬株式会社) 17.03. 1998 (17.03.98) 【特許請求の範囲】、 【実施例36】、【0051】、【0052】、【0173】～ 【0180】 &WO, 97/49388, A1&EP, 950405, A1	1-5 6-15
Y	JP, 7-258082, A (エスエス製薬株式会社) 09. 10月. 1995 (09.10.95) 文献全体 ファミリーなし	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅田 下 浩一



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-99870, A (エーザイ学株式会社) 16. 4月. 1996 (16. 04. 96) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	JP, 59-172417, A (日清化学株式会社) 29. 9月. 1984 (29. 09. 84) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	JP, 11-21238, A (中外製薬株式会社) 26. 1月. 1999 (26. 01. 99) 【請求項7】 &WO, 9850025, A&EO, 982029, A1	1-15

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00862

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (SYN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-72458, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-5
Y	17 March, 1998 (17.03.98), Claims; example 36; Par. Nos. [0051], [0052], Par. Nos. [0173] to [0180] & WO, 97/49388, A1 & EP, 950405, A1	6-15
Y	JP, 7-258082, A (SSP CO., LTD.), 09 October, 1995 (09.10.95), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 8-99870, A (EISAI CO. LTD.), 16 April, 1996 (16.04.96), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 59-172417, A (NISSHIN KAGAKU K.K.), 29 September, 1984 (29.09.84), Full text, (Family: none)	1-15
Y	JP, 11-21238, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 January, 1999 (26.01.99), Claim 7	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2000 (19.04.00)

Date of mailing of the international search report  
23.05.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00862

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16,17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claim 16, 17 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a) (i) and Rule 39.1 (iv) .
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, A61P9/10//C07D307/79

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (SYN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 10-72458, A (中外製薬株式会社) 17. 03. 1998 (17. 03. 98) 【特許請求の範囲】、 【実施例36】、【0051】、【0052】、【0173】～ 【0180】 &WO, 97/49388, A1&EP, 950405, A1	1-5 6-15
Y	J P, 7-258082, A (エスエス製薬株式会社) 09. 10月. 1995 (09. 10. 95) 文献全体 ファミリーなし	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

津賀下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 8-99870, A (エーザイ学株式会社) 16. 4月. 1996 (16. 04. 96) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	J P, 59-172417, A (日清化学株式会社) 29. 9月. 1984 (29. 09. 84) 文献全体 ファミリーなし	1-15
Y	J P, 11-21238, A (中外製薬株式会社) 26. 1月. 1999 (26. 01. 99) 【請求項7】 &WO, 9850025, A&EO, 982029, A1	1-15

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲16、17は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



P.B. 5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

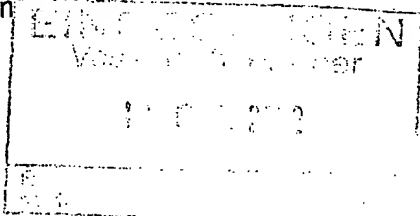
European  
Patent Office

Branch at  
The Hague  
Search  
division

Office européen  
des brevets

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

VOSSIUS & PARTNER  
Siebertstrasse 4  
81675 München  
ALLEMAGNE



October 10, 2002

Datum/Date

10.10.02

Zeichen/Ref./Réf.

F 2483 EP

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°  
00903976.9

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits

- ☐ the European search report
- ☐ the declaration under Rule 45 EPC
- ☐ the partial European search report under Rule 45 EPC
- ☒ the supplementary European search report concerning the international application under Article 157(2) EPC relating to the above-mentioned European patent application. Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The following specifications given by the applicant have been approved by the Search Division :

- ☐ Abstract
- ☐ Title
- ☐ Figure
- ☐ The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to this communication.
- ☐ The following figure will be published with the abstract, since the Search Division considers that it better characterises the invention than the one indicated by the applicant.
- Figure:
- ☒ Additional copy(copies) of the documents cited in the European search report.

## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



EPO Form 1507 02.93

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





European Patent  
Office

SUPPLEMENTARY  
EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number  
EP 00 90 3976

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
AA 10/25/02 Y	EP 0 345 593 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 13 December 1989 (1989-12-13) * example A * * table 3 *	1-5, 15-17	A61K31/343 A61K9/48 A61P9/10 A61K31/10 //C07D307:79
AC 12/5/02 Y	WO 97 49388 A (KATO YOSHIAKI ;CYN Shi OSAMU (JP); ISHIKAWA AKIRA (JP); TAMURA KUNI) 31 December 1997 (1997-12-31) * the whole document *	1-5,15	
AB 12/5/02 Y,D	EP 0 665 208 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 2 August 1995 (1995-08-02) * page 3, line 3 - line 4 *	16,17	
AD 12/5/02 Y,P	HERZFELDT C.-D.: "Propädeutikum der Arzneiformenlehre - Galenik 1" 2000, SPRINGER VERLAG, BERLIN XP002199694 * page 114; table 3.10 * * page 114, last paragraph *	6-14	
AE 12/5/02 Y	BAUER K.H. ET AL.: "Pharmazeutische Technologie" 1991, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART XP002199695 * page 327, paragraph 6.2 * * page 331, column 1; table 1 *	6-14	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7) A61K A61P
AJ 1/10/03 X	WO 92 10996 A (MERRELL DOW PHARMA) 9 July 1992 (1992-07-09) * page 3, line 10 - line 12 * * page 4, line 2 - line 4 * * page 7, line 2 - line 5 *	1-5 6-14	
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			

11

Place of search

MUNICH

Date of completion of the search

1 October 2002

Examiner

Sindel, U

CATEGORY OF CITED DOCUMENTS

X : particularly relevant if taken alone  
Y : particularly relevant if combined with another document of the same category  
A : technological background  
O : non-written disclosure  
P : intermediate document

T : theory or principle underlying the invention  
E : earlier patent document, but published on, or after the filing date  
D : document cited in the application  
L : document cited for other reasons  
& : member of the same patent family, corresponding document

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 00 90 3976

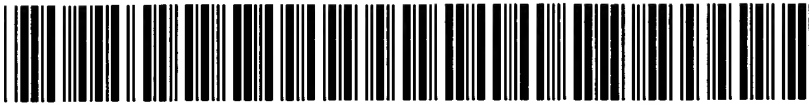
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

01-10-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0345593 A AA (10/25/02)	13-12-1989	AT 93231 T CA 1339505 A1 DE 68908481 D1 DE 68908481 T2 EP 0345593 A1 JP 2076869 A JP 2855340 B2 US 4978761 A	15-09-1993 21-10-1997 23-09-1993 09-12-1993 13-12-1989 16-03-1990 10-02-1999 18-12-1990
WO 9749388 AC (10/25/02)	31-12-1997	AU 2791897 A EP 0950405 A1 WO 9749388 A1 JP 10072458 A US 6133279 A	14-01-1998 20-10-1999 31-12-1997 17-03-1998 17-10-2000
EP 0665208 AB (10/25/02)	02-08-1995	AT 175658 T AU 6241894 A CN 1112115 A , B DE 69323090 D1 DE 69323090 T2 DK 665208 T3 EP 0665208 A1 ES 2128440 T3 GR 3029810 T3 WO 9408930 A1 JP 3050733 B2 JP 6206842 A KR 247213 B1 SG 49937 A1 TW 393475 B US 5574178 A US 5606089 A US 5663373 A	15-01-1999 09-05-1994 22-11-1995 25-02-1999 27-01-2000 30-08-1999 02-08-1995 16-05-1999 30-06-1999 28-04-1994 12-06-2000 26-07-1994 15-03-2000 15-06-1998 11-06-2000 12-11-1996 25-02-1997 02-09-1997
WO 9210996 AJ (01/10/03)	09-07-1992	AT 117200 T AU 647563 B2 AU 9067891 A CA 2097827 A1 DE 69106892 D1 DE 69106892 T2 DK 563112 T3 EP 0563112 A1 ES 2069987 T3 FI 932769 A GR 3015837 T3 HU 210565 B	15-02-1995 24-03-1994 22-07-1992 19-06-1992 02-03-1995 18-05-1995 10-04-1995 06-10-1993 16-05-1995 16-06-1993 31-07-1995 29-05-1995

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Creation date: 12-01-2003  
Indexing Officer: NALIHASSAN - NAJAT ALI-HASSAN  
Team: OIPEBackFileIndexing  
Dossier: 09914066

Legal Date: 10-25-2002

No.	Doccoder	Number of pages
1	FOR	50
2	FOR	22
3	FOR	76
4	NPL	8
5	NPL	2

Total number of pages: 158

Remarks:

Order of re-scan issued on .....

